

Rec'd PCT/PTO 18 APR 2005

PCT/JP03/13329

02.12.03

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

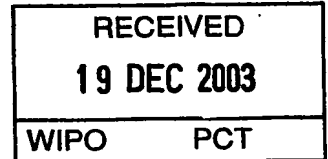
This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application: 2002年10月18日

出願番号
Application Number: 特願2002-304766

[ST. 10/C]: [JP 2002-304766]

出願人
Applicant(s): 旭化成ファーマ株式会社

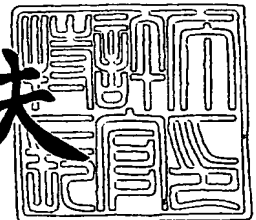


PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年11月11日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



出証番号 出証特2003-3092800

【書類名】 特許願

【整理番号】 X1020859

【提出日】 平成14年10月18日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 C08J 9/36

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区夜光1丁目3番1号 旭化成株式会社
会社内

【氏名】 小熊 一郎

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区夜光1丁目3番1号 旭化成株式会社
会社内

【氏名】 名古屋 藤治

【特許出願人】

【識別番号】 000000033

【氏名又は名称】 旭化成株式会社

【代表者】 山本 一元

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 011187

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 親水性微多孔膜

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 熱可塑性樹脂からなる微多孔膜を親水化处理してなる最大孔径 10～100 nm の親水性微多孔膜において、単量体の占める割合が 80 wt % 以上である 3 wt % ウシ免疫グロブリンを 0.3 MPa で定圧濾過した時の、濾過開始時から 5 分間の平均透過速度リットル/m²/h (グロブリン透過速度 A と略称する。)が下記式 (1) を満たし、かつ、濾過開始後 55 分経過時から 5 分間の平均濾過速度リットル/m²/h (グロブリン透過速度 B と略称する。)が下記式 (2) を満たすことを特徴とするの親水性微多孔膜。

$$\text{グロブリン透過速度 } A > 0.0015 \times \text{最大孔径}^{2.75} \quad (1)$$

$$\text{グロブリン透過速度 } B / \text{グロブリン透過速度 } A > 0.2 \quad (2)$$

【請求項 2】 熱可塑性樹脂からなる微多孔膜が開孔率が、大きい粗大構造層と、開孔率が小さい緻密構造層を有する微多孔膜であって、粗大構造層が少なくとも一方の膜表面に存在し、その厚みが 2 μm 以上、緻密構造層の厚みが膜厚全体の 50 % 以上であり、かつ該粗大構造層と該緻密構造層層が一体化していることを特徴とする微多孔膜である請求項 1 記載の親水性微多孔膜。

【請求項 3】 粗大構造層の厚みが 3 μm 以上であることを特徴である請求項 2 記載の親水性微多孔膜。

【請求項 4】 粗大構造層の厚みが 5 μm 以上であることを特徴である請求項 2 記載の親水性微多孔膜。

【請求項 5】 親水化处理が、ビニル基を 1 個有する親水性ビニルモノマーの微多孔膜の細孔表面へのグラフト重合反応である請求項 1～4 のいずれかに記載の親水性微多孔膜。

【請求項 6】 親水性ビニルモノマーが、ヒドロキシル基を含むことを特徴とする請求項 5 記載の親水性微多孔膜。

【請求項 7】 下記 (a)～(d) の工程を含むことを特徴とする請求項 1 記載の親水性微多孔膜の製造方法。

(a) 熱可塑性樹脂を 20～90 wt %、及び可塑剤を 80～10 wt % 含む組

成物を、熱可塑性樹脂の結晶融点以上に過熱して均一溶解した後、該組成物を吐出口から吐出し、膜を成形する工程、

(b) 該膜から該可塑剤の実質的な部分を除去し、微多孔膜を作成する工程、

(c) 該微多孔膜にラジカルを生成させた後、又はラジカルを生成させながら、ビニル基を1個有する親水性ビニルモノマーを90～100mol%、及びビニル基を2個以上有するビニルモノマーを0～10mol%の割合で溶解した溶液に該微多孔膜を接触させ、グラフト率3%以上50%以下で、該微多孔膜の細孔表面にグラフトさせる工程、

(d) 該ビニルモノマーの未反応物、及びグラフトされていない該ビニルモノマーの反応物を除去して親水性微多孔膜を得る工程。

【請求項8】 ビニル基を1個有する親水性ビニルモノマーを90～100mol%、及びビニル基を2個以上有するビニルモノマーを0～10mol%の割合で溶解した溶液が、ビニル基を1個有する親水性ビニルモノマーのみを溶解した溶液であることを特徴とする請求項7に記載の親水性微多孔膜の製造方法。

【請求項9】 親水性ビニルモノマーが、ヒドロキシル基を含むことを特徴とする請求項7又は8に記載の親水性微多孔膜の製造方法。

【請求項10】 請求項7～9のいずれかに記載の親水性微多孔膜の製造方法で得られた親水性微多孔膜。

【請求項11】 0.01wt%ウシ免疫グロブリン溶液を0.3MPa、で定圧デッドエンド濾過を行い、濾過開始から50リットル/m²の濾液を分取したときの膜1g当りの吸着量が3mg以下であることを特徴とする請求項1～6及び10のいずれかに記載の親水性微多孔膜。

【請求項12】 生理活性物質を含有する液体中から、ウイルス等の微粒子を除去することに用いられることを特徴とする請求項1～6及び10～11のいずれかに記載の親水性微多孔膜。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、ウイルス等の微小物の除去に適した親水性微多孔膜に関する。

【0002】

【従来の技術】

近年、血漿分画製剤やバイオ医薬品の精製工程において、ウイルスや病原性タンパク質等の病原体を除去し、安全性を高める技術が求められている。ウイルス等の病原体を除去する方法に膜濾過法があるが、該膜濾過法は、ふるい分け原理により、粒子の大きさに応じて分離操作を行うため、病原体の種類、及び病原体の化学的な性質や熱的性質に拘わらず、全ての病原体に有効である。したがって、近年、膜濾過法による病原体除去の工業的な実用化が広まってきている。

病原体の中でも、後天性免疫不全症候群ウイルス（HIV）等に代表される感染性ウイルスによる感染は重篤な疾病を引き起こすため、混入ウイルス除去の必要性が極めて高い。ウイルスの種類は、最も小さいもので直径18～24 nm程度のパルボウイルス等があり、中程度のものでは直径約40～45 nm程度の日本脳炎ウイルス、比較的大きいものでは直径80～100 nm程度のHIV等がある。このようなウイルス群を膜濾過法によって物理的に除去するためには孔径10～100 nm程度の微多孔膜が必要であり、近年、特にパルボウイルス等の小型ウイルスの除去に対するニーズが高まっている。

【0003】

血漿分画製剤やバイオ医薬品等の製剤は一般に高粘度な液体であるため、濾過の際には高い濾過圧力をかけて透過速度を高めた方が工業的には生産性が高く好ましい。したがって、高い濾過圧力下において、破断、破裂、損傷、寸法変形などが起こらない高強度な微多孔膜が必要となる。特に微小孔径となる程、微多孔膜にかかる濾過圧力は高くなる傾向にあり、このような高い濾過圧力に耐えるためには極めて高い強度が要求される。このため、微多孔膜を構成する素材として、水中での物理強度に優れた疎水性樹脂を用いることが好ましい。

しかしながら、疎水性の微多孔膜に血漿分画製剤やバイオ医薬品の成分であるタンパク質を透過させると、即座にタンパク質の吸着が起こり、濾過速度や回収率を著しく低下させる。タンパク質の吸着は、膜の疎水性に起因するものであり、微多孔膜へのタンパク質の吸着を防止するためには、微多孔膜の細孔表面に親水性を付与すればよい。

疎水性の微多孔膜に親水性を付与する方法としては一般に、疎水性の微多孔膜を親水性樹脂の溶液中に浸漬して膜中に親水性樹脂を残存させるコーティング法、疎水性の微多孔膜に物理的または化学的处理を施して膜を活性化し、細孔表面に親水性モノマーをグラフトするグラフト法の2つに大別される。

【0004】

コーティング法は、孔径の小さな膜に親水性樹脂を含浸させることが困難であるため、適用される膜が比較的大きい孔径の膜に限定される。そのため、微小なウイルスを除去する目的の小孔径膜には適用できない。さらに、上記の方法では孔径制御が困難なため、膜を安定に製造することが難しく、工業規模での実施には適当でない。

グラフト法は、親水性モノマーを膜に直接反応させるため、ウイルス除去用途のような小孔径微多孔膜を親水化する最適の方法である。しかも、親水層が膜に共有結合によって結びつき一体化しているため、洗浄によって親水性の側鎖が溶出し、膜の親水性が失われることがない。グラフト重合によって形成される親水性の散漫層はタンパク質の膜への吸着を効果的に抑制する。しかしながら、グラフト法により親水化された膜が必ずしも高いタンパク質透過性を示すわけではない。

【0005】

特許文献1には、重合開始剤と親水性モノマーを含む溶液を膜に含浸させ、細孔中で重合させることにより高分子量化し、親水性樹脂を細孔表面に付着させる方法が開示されている。しかしながら該方法では、細孔表面に親水性樹脂が付着しているに過ぎないため、反応によって生成した低分子量体を洗浄する際に、付着していた親水性樹脂の一部が溶出し、膜の親水性が失われやすいといった欠点がある。また、溶出を防ぐために架橋剤を多量に共重合すると、タンパク溶液の高い透過性が得られない。

特許文献2には、小さな粒子を溶液から効果的に除去しうる、ヤギ免疫グロブリンに対する吸着性の小さいポリフッ化ビニリデン膜が記載されている。この膜は、溶液からのウイルス除去には有用であると記載されている。しかしながら、実施例によると、この親水性膜はヤギ免疫グロブリンに対して少量の吸着性を示

しており、本発明のようなグロブリン等の生理活性物質に対する十分な透過性を有していない。

【0006】

特許文献3には、ポリオレフィンからなる中空糸状多孔膜に中性ヒドロキシル基を含む側鎖がグラフトされた親水性中空糸状多孔膜が記載されている。しかしながら、実施例には平均孔径0.1～0.16 μm の親水性微多孔膜の記載があるのみであり、最大孔径が10～100 nmのような小孔径の微多孔膜についての記載はない。

特許文献4には、ポリオレフィン、オレフィンとハロゲン化オレフィン共重合体、ポリフッ化ビニリデン、ポリスルホン等の疎水性微多孔膜に放射線を照射し、ヒドロキシル基を含有するモノマーと、2個以上の反応性基を有する2官能性モノマーを共重合する方法が記載されている。しかし上記の方法では、親水性の散漫層が架橋されることにより親水性が失われ、十分なタンパク質溶液の濾過速度が得られない。

【0007】

【特許文献1】

国際公開第91/16968号パンフレット

【特許文献2】

特開平07-265674号公報

【特許文献3】

特開昭62-179540号公報

【特許文献4】

特表平07-505830号公報

【0008】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、タンパク等の生理活性物質を含む溶液中からウイルス等の病原体を有効に除去する阻止性を持ち、且つ、水濡れ性、タンパク質非吸着性、耐汚染性等に優れた親水性微多孔膜を提供することを目的とする。

【0009】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意研究を重ねた結果、本発明をなすに至った。

すなわち、本発明は、

[1] 熱可塑性樹脂からなる微多孔膜を親水化処理してなる最大孔径10～100nmの親水性微多孔膜において、単量体の占める割合が80wt%以上である3wt%ウシ免疫グロブリンを0.3MPaで定圧濾過した時の、濾過開始時から5分間の平均透過速度リットル/m²/h（グロブリン透過速度Aと略称する。）が下記式（1）を満たし、かつ、濾過開始後55分経過時から5分間の平均濾過速度リットル/m²/h（グロブリン透過速度Bと略称する。）が下記式（2）を満たすことを特徴とするの親水性微多孔膜、

$$\text{グロブリン透過速度A} > 0.0015 \times \text{最大孔径}^{2.75} \quad (1)$$

$$\text{グロブリン透過速度B} / \text{グロブリン透過速度A} > 0.2 \quad (2)$$

【0010】

[2] 熱可塑性樹脂からなる微多孔膜が開孔率が、大きい粗大構造層と、開孔率が小さい緻密構造層を有する微多孔膜であって、粗大構造層が少なくとも一方の膜表面に存在し、その厚みが2μm以上、かつ膜厚全体の50%未満であり、かつ該粗大構造層と該緻密構造層層が一体化していることを特徴とする微多孔膜である [1] 記載の親水性微多孔膜、

[3] 粗大構造層の厚みが3μm以上であることを特徴である [2] 記載の親水性微多孔膜、

[4] 粗大構造層の厚みが5μm以上であることを特徴である [2] 記載の親水性微多孔膜、

[5] 親水化処理が、親水性ビニルモノマーの微多孔膜の細孔表面へのグラフト重合反応である [1] ～ [4] のいずれかに記載の親水性微多孔膜、

[6] 親水性ビニルモノマーが、ヒドロキシル基を含むことを特徴とする [5] 記載の親水性微多孔膜、

【0011】

[7] 下記 (a) ～ (d) の工程を含むことを特徴とする [1] 記載の親水性

微多孔膜の製造方法、

(a) 熱可塑性樹脂を 20～90 wt %、及び可塑剤を 80～10 wt % 含む組成物を、熱可塑性樹脂の結晶融点以上に過熱して均一溶解した後、該組成物を吐出口から吐出し、膜を成形する工程、

(b) 該膜から該可塑剤の実質的な部分を除去し、微多孔膜を作成する工程、

(c) 該微多孔膜にラジカルを生成させた後、又はラジカルを生成させながら、ビニル基を 1 個有する親水性ビニルモノマーを 90～100 mol %、及びビニル基を 2 個以上有するビニルモノマーを 0～10 mol % の割合で溶解した溶液に該微多孔膜を接触させ、グラフト率 3 % 以上 50 % 以下で、該微多孔膜の細孔表面にグラフトさせる工程、

(d) 該ビニルモノマーの未反応物、及びグラフトされていない該ビニルモノマーの反応物を除去して親水性微多孔膜を得る工程。

【0012】

[8] ビニル基を 1 個有する親水性ビニルモノマーを 90～100 mol %、及びビニル基を 2 個以上有するビニルモノマーを 0～10 mol % の割合で溶解した溶液が、ビニル基を 1 個有する親水性ビニルモノマーのみを溶解した溶液であることを特徴とする請求項 7 に記載の親水性微多孔膜の製造方法。

[9] 親水性ビニルモノマーが、ヒドロキシル基を含むことを特徴とする [7] 又は [8] に記載の親水性微多孔膜の製造方法、

[10] [7]～[9] のいずれかに記載の親水性微多孔膜の製造方法で得られた親水性微多孔膜、

[11] 0.01 wt % ウシ免疫グロブリン溶液を 0.3 MPa、で定圧デッドエンド濾過を行い、濾過開始から 50 リットル/m² の濾液を分取したときの膜 1 g 当りの吸着量が 3 mg 以下であることを特徴とする [1]～[6] 及び [10] のいずれかに記載の親水性微多孔膜、

[12] 生理活性物質を含有する液体中から、ウイルス等の微粒子を除去することに用いられることを特徴とする [1]～[6] 及び [10]～[11] のいずれかに記載の親水性微多孔膜、
である。

【0013】

【発明の実施の形態】

本発明の親水性微多孔膜において、バブルポイント法で求めた最大孔径は、グロブリン等の生理活性物質の透過性や濾過速度の点から10nm以上であり、好ましくは15nmである。また、バブルポイント法で求めた最大孔径の上限は100nm以下であり、除去対象であるウイルス等のサイズによって変化するが、好ましくは70nm以下、特に小ウイルスを除去対象とする場合は50nm以下であることが好ましい。ここで言う最大孔径は、ASTM F316-86に準拠したバブルポイント法で測定した値である。

本発明の親水性微多孔膜の表面にはスキン層が存在しないことが好ましい。スキン層が存在すると、タンパク等の生理活性物質を含有する溶液に含まれる懸濁物質が膜表面において堆積するため、透過性能の急激な低下が起きる可能性がある。ここで言うスキン層とは、膜表面に隣接して存在し、孔径が膜内部に比べて小さい層を指し、その厚みは通常1μm以下である。

【0014】

本発明の親水性微多孔膜は、単量体の占める割合が80wt%以上である3wt%ウシ免疫グロブリンを0.3MPaで定圧濾過した時の、濾過開始時から5分間の平均透過速度リットル/m²/h（以下、グロブリン透過速度Aと略称する。）が下記式（1）を満たすものである。

$$\text{グロブリン透過速度} A > 0.0015 \times \text{最大孔径}^{2.75} \quad (1)$$

即ち、本発明の親水性微多孔膜は、グロブリン透過速度Aは、 $0.0015 \times \text{最大孔径}^{2.75}$ 以上であることが必要であり、好ましくは $0.0015 \times \text{最大孔径}^{2.80}$ 以上、より好ましくは $0.0015 \times \text{最大孔径}^{2.85}$ 以上、最も好ましくは $0.0015 \times \text{最大孔径}^{2.90}$ 以上である。グロブリン濾過速度Aが $0.0015 \times \text{最大孔径}^{2.75}$ 以上であれば、血漿分画製剤やバイオ医薬品等の製造におけるウイルス除去を工業規模で実施するに十分な透過速度を確保することができる。

【0015】

また、本発明の親水性微多孔膜は、グロブリン濾過速度Aと単量体の占める割合が80wt%以上である3wt%ウシ免疫グロブリンを0.3MPaで定圧濾

過した時の、濾過開始後55分経過時から5分間の平均濾過速度リットル/m²/h（以下、グロブリン濾過速度Bと略称する。）とが下記式（2）を満たすことが必要である。

$$\text{グロブリン濾過速度B} / \text{グロブリン濾過速度A} > 0.2 \quad (2)$$

本発明の親水性微多孔膜において、グロブリン濾過速度B/グロブリン濾過速度A（以下、濾過速度の比と略称す。）は、好ましくは0.3以上、より好ましくは0.4以上である。濾過速度の比が0.2以上であれば、濾過速度の維持が充分となり、血漿分画製剤やバイオ医薬品等の製造におけるウイルス除去を工業規模で実施することを可能とするものである。

【0016】

本発明の親水性微多孔膜の形態は、平膜状、中空糸状、いずれの形状でも適用可能であるが、製造し易さの観点から中空糸状が好ましい。

本発明の親水性微多孔膜の膜厚は、好ましくは15μm～1000μm、さらに好ましくは15μm～500μm、そして最も好ましくは20μm～100μmである。膜厚が15μm以上であれば、微多孔膜の強度が充分であるばかりでなく、ウイルス除去の確実性も充分である。1000μmを越えると透過性能が低下する傾向にあるので好ましくない。

本発明における親水性微多孔膜の空孔率は、20～90%であり、好ましくは30～85%、そしてより好ましくは40～80%である。空孔率が20%未満であると濾過速度が充分でなく、90%を越えるとウイルス除去の確実性が低下するとともに、微多孔膜の強度が充分でなくなるため好ましくない。

【0017】

本発明の親水性微多孔膜の透水量は、孔径によって変化するが、好ましくは $2 \times 10^{-11} \sim 3 \times 10^{-8}$ であり、更に好ましくは $4 \times 10^{-11} \sim 1.5 \times 10^{-8}$ であり、最も好ましくは $5 \times 10^{-11} \sim 8.5 \times 10^{-9}$ である。該透水量の単位はm³/m²/秒/Paである。透水量が 2×10^{-11} 以上であれば分離膜として使用し得る十分な透水量が得られることから好ましい。また、親水性微多孔膜の強度の保持、あるいはウイルス等の除去の確実性を勘案すると 3×10^{-8} を超える透水量は現実性に乏しい。

本発明の親水性微多孔膜は、膜の表面及び細孔表面が親水性であることが必須である。通常、親水性の度合いは、接触角によって評価することができる。25℃における前進接触角及び後退接触角の平均値が60度以下であることが好ましく、45度以下であることがより好ましく、更に好ましくは30度以下である。また、簡便な評価法としては、微多孔膜を水と接触させた際に、膜の細孔内部に水が自発的に浸透すれば十分な親水性を持つと判断してよい。

【0018】

本発明の親水性微多孔膜の表面及び細孔表面は、グロブリン等のタンパクに対して殆ど吸着性を示さないことが好ましい。吸着性の度合いは、代表的な血漿タンパク質であるグロブリンの希薄溶液を透過させ、濾過原液及び濾液中に含まれるタンパクを吸光度計で定量することで評価できる。100質量ppmに希釈したウシ免疫グロブリン溶液を透過させたときの膜1g当りの吸着量が3mg以下であることが好ましく、より好ましくは2mg以下、そして最も好ましくは1mg以下である。

【0019】

本発明の親水性微多孔膜は、最大孔径が10～100nmであって、下記式（1）と式（2）を満足すればどのような構造の微多孔膜であっても良いが、開孔率が高い粗大構造層と開孔率が小さい緻密構造層を有し、かつ上記粗大構造層が少なくとも一方の膜表面に存在し、その厚みが2μm以上であり、上記緻密構造層が膜厚全体の50%以上である微多孔膜であって、該粗大構造層と該緻密構造層層が一体化している構造の微多孔膜が、式（1）を満足する初期濾過速度と式（2）を満足する濾過速度の維持を確保することがし易くなることから好ましい。

$$\text{グロブリン透過速度} A > 0.0015 \times \text{最大孔径}^{2.75} \quad (1)$$

$$\text{グロブリン透過速度} B / \text{グロブリン透過速度} A > 0.2 \quad (2)$$

【0020】

好ましい構造の微多孔膜を以下説明する。

該微多孔膜において、粗大構造層は少なくとも一方の膜表面に存在し、該粗大構造層の厚みは2μm以上であり、好ましくは3μm以上、より好ましくは5μm

m以上、特に好ましくは7 μ m以上である。

また、緻密構造層の厚みは膜厚全体の50%以上である。緻密構造層の厚みが膜厚全体の50%以上であれば、ウイルス等の除去性能を低下させることなく使用できる。より好ましくは55%以上であり、特に好ましくは60%以上である。

【0021】

上記粗大構造層は膜厚全体の中で相対的に開孔率が大きい部分であり、タンパク溶液等に含まれる懸濁物質に対してプレフィルター機能を発揮することにより膜の処理能力を向上させる。また、上記緻密構造層は膜厚全体の中で相対的に開孔率が小さく、実質的に膜の孔径を規定している部分である。ウイルス等の微小粒子を除去する目的の微多孔膜においては該微粒子の除去機能を有する層である。

本発明において空孔率及び開孔率は、いずれも微多孔膜における空隙部分の容積比率に対応するもので基本概念は同じであるが、空孔率は、膜の断面積及び長さから求めた見かけ体積と該膜の質量及び膜素材の真密度から求めた数値であるのに対し、開孔率は、膜の断面において、膜断面に対する空隙部分が占める面積比率であって、膜断面の電子顕微鏡写真の画像解析から求められる。本発明においては、開孔率は、膜厚方向に一定の厚み毎に測定され、膜厚方向の空隙部分の容積比率の変化を調べるために用いられ、測定の精度から厚み1 μ m毎に測定している。

【0022】

具体的には、開孔率は、微多孔膜の膜表面に垂直な方向の断面構造の観察結果を厚み方向に厚み1 μ m毎に分割し、画像処理解析によって各分割領域において求めた開孔率をある一定の膜厚領域で平均した開孔率であり、膜厚全体の平均開孔率は各分割領域において求めた開孔率を膜厚全体で平均して求めた開孔率である。

本発明において、粗大構造層とは、膜表面に隣接して存在する開孔率の大きい層であり、好ましくは(A)開孔率が膜厚全体の平均開孔率+2.0%以上の層(以下、粗大構造層(A)という。)であり、より好ましくは+2.5%以上の

層であり、特に好ましくは+3.0%以上の層である。粗大構造層の開孔率の上限は、膜厚全体の平均開孔率+30%以下が好ましく、より好ましくは膜厚全体の平均開孔率+25%以下、特に好ましくは平均開孔率20%以下である。粗大構造層の開孔率が膜厚全体の平均開孔率+2.0%以上であれば、緻密構造層との構造差も十分に大きく、プレフィルター効果を発現でき、微多孔膜の処理能力を増大させる効果がある。また、粗大構造層の開孔率が膜厚全体の平均開孔率+30%より大きい場合は、粗大構造層の構造が必要以上に粗になり、十分なプレフィルター機能を有しない傾向があり好ましくない。

【0023】

また、粗大構造層は、膜表面から緻密構造層に向かって開孔率が連続的に減少する傾斜構造であることが好ましい。この好ましい理由は、開孔率が連続的に減少するとともに孔径も連続的に小さくなることにより、表面近傍で大きな懸濁物質が除去され、内部に入るにつれて小さな懸濁物質が段階的に除去されることにより、粗大構造層のプレフィルター機能を向上させているものと推察している。開孔率が粗大構造層と緻密構造層の境界で不連続に大きく変化する場合は、境界近傍に懸濁物質が堆積することによって濾過速度の低下を招くために好ましくない。ここで言う開孔率が連続的に減少する傾斜構造とは、膜厚方向における全体的な傾向をさしており、構造ムラや測定誤差に起因する開孔率の局所的な多少の逆転があってもよい。

【0024】

粗大構造層は、開孔率が膜厚全体の平均開孔率+5.0%以上である層を含むことが好ましく、膜厚全体の平均開孔率+8.0%以上の層を含むことが更に好ましい。粗大構造層が、開孔率が膜厚全体の平均開孔率+5.0%以上である層を含む場合は、緻密構造層より十分に大きな孔径の層を有していることを示しており、粗大構造層は十分なプレフィルター機能を発揮することが可能となる。開孔率の最大値を有する層は、膜表面に存在するか、あるいは膜表面近傍に存在することが好ましい。

また、該微多孔膜においては、粗大構造層が隣接する膜表面の平均孔径は、少なくともバブルポイント法で求めた最大孔径の2倍以上であることが好ましく、

より好ましくは、バブルポイント法で求めた最大孔径の3倍以上である。粗大構造層の隣接する膜表面の平均孔径が、バブルポイント法で求めた最大孔径の2倍未満である場合は、孔径が小さすぎるため、表面で懸濁物質の堆積が起こり、濾過速度が低下する傾向があることから好ましくない。該微多孔膜がウイルス除去用に用いられる場合には、粗大構造層の隣接する膜表面の平均孔径は $3\mu\text{m}$ 以下であることが好ましく、 $2\mu\text{m}$ 以下であることがより好ましい。該平均孔径が $3\mu\text{m}$ を超えると、プレフィルター機能が低下する傾向にあり好ましくない。

【0025】

緻密構造層とは、開孔率が小さい層であり、好ましくは(B)開孔率が、膜厚全体の平均開孔率+2.0%未満であって、かつ[膜厚全体の平均開孔率+2.0%未満の層の開孔率の平均値] $\pm 2.0\%$ (両端を含む)の範囲内にある層(以下、(B)の緻密構造層という。)である。緻密構造層の開孔率が、[膜厚全体の平均開孔率+2.0%未満の層の開孔率の平均値] $\pm 2.0\%$ (両端を含む)の範囲内にあるということは、緻密構造層が比較的均質な構造を持っていることを意味し、このことはデプス濾過によってウイルス等を除去する際に重要である。緻密構造層の均質性は高いほど好ましく、開孔率の変動幅は $\pm 2\%$ の範囲内であることが好ましく、更に好ましくは $\pm 1\%$ の範囲内である。緻密構造層の構造例としては、国際公開第01/28667号パンフレットに開示されている球晶内ボイド構造などが好ましく適用できる。

【0026】

また、該微多孔膜において、上記の(A)の粗大構造層及び(B)の緻密構造層のいずれにも属さない中間的領域が存在しても良い。ここで言う中間的領域とは、開孔率が膜厚全体の平均開孔率+2.0%未満であるが、[膜厚全体の平均開孔率+2.0%未満の層の開孔率の平均値] $\pm 2.0\%$ (両端を含む)の範囲内に入らない層に対応する。このような層は、通常は(A)の粗大構造層と(B)の緻密構造層の境界部分に存在する。

また、該微多孔膜は、粗大構造層と緻密構造層が一体化していることが必須である。この粗大構造層と緻密構造層が一体化しているとは、微多孔膜の製造時に粗大構造層と緻密構造層が、同時に形成されることを言う。この際、粗大構造層

と緻密構造層の境界部分に中間的領域が存在しても良い。従って、大孔径の支持体上に比較的小孔径な層をコートすることによって製造される膜や、孔径の異なる膜を重ね合わせた積層膜はこの好ましい微多孔膜には含まれない。コートすることによって製造される膜や、孔径の異なる膜を重ね合わせた積層膜は、二つの層の間で、孔の連結性が低くなったり、孔径が大きく不連続に変化するため、支持体とコート層の間に懸濁物質が堆積しやすいという欠点を有する。

【0027】

本発明の親水性微多孔膜の製造方法を以下に説明する。

本発明の微多孔膜を製造するのに使用される熱可塑性樹脂は、通常の圧縮、押出、射出、インフレーション、及びブロー成型に使用される結晶性を有する熱可塑性樹脂であり、ポリエチレン樹脂、ポリプロピレン樹脂、ポリ4-メチル1-ペンテン樹脂等のポリオレフィン樹脂、ポリエチレンテレフタレート樹脂、ポリブチレンテレフタレート樹脂、ポリエチレンテレナフタレート樹脂、ポリブチレンナフタレート樹脂、ポリシクロヘキシレンジメチレンテレフタレート樹脂等のポリエステル樹脂、ナイロン6、ナイロン66、ナイロン610、ナイロン612、ナイロン11、ナイロン12、ナイロン46等のポリアミド樹脂、ポリフッ化ビニリデン樹脂、エチレン/テトラフルオロエチレン樹脂、ポリクロロトリフルオロエチレン樹脂等のフッ素系樹脂、ポレフェニレンエーテル樹脂、及びポリアセタール樹脂等が使用できる。

【0028】

上記の熱可塑性樹脂の中で、ポリオレフィン樹脂やフッ素系樹脂は、耐熱性と成型加工性のバランスが良く好ましく、なかでもポリフッ化ビニリデン樹脂は特に好ましい。ここで言うポリフッ化ビニリデン樹脂とは、基本骨格にフッ化ビニリデン単位を含むフッ素系樹脂を指すものであり、一般にはPVDFの略称で呼ばれる樹脂である。このようなポリフッ化ビニリデン樹脂としては、フッ化ビニリデン(VDF)のホモ重合体や、ヘキサフルオロプロピレン(HFP)、ペンタフルオロプロピレン(PFP)、テトラフルオロエチレン(TFE)、クロロトリフルオロエチレン(CTFE)、及びパーフルオロメチルビニルエーテル(PFMVE)のモノマー群から選んだ1種又は2種のモノマーとフッ化ビニリデ

ン (VDF) との共重合体を使用することが出来る。また、該ホモ重合体及び該共重合体を混合して使用することも出来る。本発明においては、ホモ重合体を 30～100wt% 含むポリフッ化ビニリデン樹脂を使用すると微多孔膜の結晶性が向上し高強度となるために好ましく、ホモ重合体のみを使用すると更に好ましい。

【0029】

本発明において使用する熱可塑性樹脂の平均分子量は、5万～500万であることが好ましく、より好ましくは10万～200万、更に好ましくは15万～100万である。該平均分子量はゲルパーミエーションクロマトグラフィー (GPC) 測定により得られる重量平均分子量を指すものであるが、一般に平均分子量が100万を超えるような樹脂については、正確なGPC測定が困難であるので、その代用として粘度法による粘度平均分子量をあてることが出来る。重量平均分子量が5万より小さいと、溶融成型の際のメルトテンションが小さくなり成形性が悪くなったり、膜の力学強度が低くなったりするので好ましくない。重量平均分子量が500万を超えると、均一な溶融混練が難しくなるために好ましくない。

【0030】

本発明において使用する熱可塑性樹脂のポリマー濃度は、熱可塑性樹脂及び可塑剤を含む組成物中20～90wt%が好ましく、より好ましくは30～80wt%、そして最も好ましくは35～70wt%である。ポリマー濃度が20wt%未満になると、製膜性が低下する、十分な力学強度が得られない等の不都合が発生する。また、ウイルス除去用の膜としては、得られる微多孔膜の孔径が大きくなりウイルス除去性能が不十分となる。ポリマー濃度が90wt%を超えると、得られる微多孔膜の孔径が小さくなりすぎるとともに、空孔率が小さくなるため、濾過速度が低下し、実用に耐えない。

【0031】

本発明において使用する可塑剤としては、微孔膜を製造する組成で熱可塑性樹脂と混合した際に樹脂の結晶融点以上において均一溶液を形成しうる不揮発性溶媒を用いる。ここでいう不揮発性溶媒とは、大気圧下において250℃以上の沸

点を有するものである。可塑剤の形態は、概ね常温20℃において、液体であっても固体であっても差し支えない。また、熱可塑性樹脂との均一溶液を冷却した際に、常温以上の温度において熱誘起型固液相分離点を持つような、いわゆる固液相分離系の可塑剤を用いることが、ウイルス除去に用いられるような小孔径かつ均質な緻密構造層を有する膜を製造する上で好ましい。可塑剤の中には、熱可塑性樹脂との均一溶液を冷却した際に、常温以上の温度において熱誘起型液液相分離点を有するものもあるが、一般に、液液相分離系の可塑剤を用いた場合は、得られた微多孔膜は大孔径化する傾向がある。ここで用いられる可塑剤は単品あるいは複数の物質の混合物であっても良い。

熱誘起型固液相分離点を測定する方法は、熱可塑性樹脂と可塑剤を含む所定濃度の組成物を予め溶融混練したものを試料として用い、熱分析(DSC)により該樹脂の発熱ピーク温度を測定することにより求めることができる。また、該樹脂の結晶化点を測定する方法は、予め該樹脂を溶融混練したものを試料として用い、同様に熱分析により求めることができる。

【0032】

ウイルス除去に用いられるような小孔径かつ均質な緻密構造層を有する膜を製造する際に好ましく可塑剤としては、国際公開第01/28667号パンフレットに開示されている可塑剤が挙げられる。即ち、下記の式で定義する組成物の相分離点降下定数が0～40℃である可塑剤であり、好ましくは1～35℃の可塑剤、さらに好ましくは5～30℃の可塑剤である。相分離点降下定数が40℃を超えると、孔径の均質性や強度が低下してしまうために好ましくない。

$$\alpha = 100 \times (T_c^0 - T_c) \div (100 - C)$$

(式中、 α は相分離温度降下定数(℃)、 T_c^0 は熱可塑性樹脂の結晶化温度(℃)、 T_c は組成物の熱誘起固液相分離点(℃)、 C は組成物中の熱可塑性樹脂の濃度(wt%)を表す。)

例えば熱可塑性樹脂としてポリフッ化ビニリデン樹脂を選択した場合には、フタル酸ジシクロヘキシル(DCHP)、フタル酸ジアミル(DAP)、リン酸トリフェニル(TPP)、リン酸ジフェニルクレジル(CDP)、リン酸トリクレジル(TCP)等が特に好ましい。

【0033】

本発明において、熱可塑性樹脂と可塑剤を含む組成物を均一溶解させる第一の方法は、該樹脂を押出機等の連続式樹脂混練装置に投入し、樹脂を加熱溶解させながら任意の比率で可塑剤を導入してスクリュウ混練することにより、均一溶液を得る方法である。投入する樹脂の形態は、粉末状、顆粒状、ペレット状の何れでも良い。また、このような方法によって均一溶解させる場合は、可塑剤の形態は常温液体であることが好ましい。押出機としては、単軸スクリュウ式押出機、二軸異方向スクリュウ式押出機、二軸同方向スクリュウ式押出機等が使用できる。

熱可塑性樹脂と可塑剤を含む組成物を均一溶解させる第二の方法は、ヘンシェルミキサー等の攪拌装置を用いて、樹脂と可塑剤を予め混合して分散させ、得られた組成物を押出機等の連続式樹脂混練装置に投入して溶解混練することにより、均一溶液を得る方法である。投入する組成物の形態については、可塑剤が常温液体である場合はスラリー状とし、可塑剤が常温固体である場合は粉末状や顆粒状等とすれば良い。

【0034】

熱可塑性樹脂と可塑剤を含む組成物を均一溶解させる第三の方法は、ブラベンダーやミル等の簡易型樹脂混練装置を用いる方法や、その他のバッチ式混練容器内で溶解混練する方法である。該方法によれば、バッチ式の工程となるため生産性は良好とは言えないが、簡易でかつ柔軟性が高いという利点がある。

本発明において、熱可塑性樹脂と可塑剤を含む組成物を熱可塑性樹脂の結晶融点以上の温度に加熱均一溶解させた後、Tダイやサーキュラーダイ、環状紡口の吐出口から平膜状、中空糸状の形状に押出した後に、冷却固化させて膜を成型する((a)の工程)。(a)の工程の冷却固化させて成型する工程において、緻密構造層を形成すると共に膜表面に隣接して粗大構造層を形成する。

【0035】

本発明においては、均一に加熱溶解した熱可塑性樹脂と可塑剤を含む組成物を吐出口から吐出させ、下記に定義するドラフト比が1以上12以下となるような引取速度で該膜を引取りながら、該熱可塑性樹脂に対して部分的な溶解性を有す

る不揮発性液体を、該温度が100℃以上に加熱された状態で、膜の一方の表面に接触させ、他方の膜表面を冷却することによって粗大構造層と緻密構造層を形成させる。

ドラフト比＝（膜の引取速度）／（組成物の吐出口における吐出速度）

上記ドラフト比は好ましくは1.5以上9以下、より好ましくは1.5以上7以下である。ドラフト比が1未満では膜にテンションがかからないために成型性が低下し、12を超える場合は、膜が引伸ばされるために、十分な厚みの粗大構造層を形成させることが難しい。ここで言う組成物の吐出口における吐出速度は次式で与えられる。

組成物の吐出口における吐出速度＝（単位時間当りに吐出されるの組成物の体積）／（吐出口の面積）

吐出速度の好ましい範囲は1～60m／分であり、より好ましくは3～40m／分である。吐出速度が1m／分未満の場合は、生産性が低下することに加えて、吐出量の変動が大きくなる等の問題が発生する。反対に、吐出速度が60m／分を超える場合は、吐出量が多いために吐出口で乱流が発生し、吐出状態が不安定になる場合がある。

【0036】

引取速度は吐出速度に合わせて設定することが出来るが、好ましくは1～200m／分であり、より好ましくは3～150m／分である。引取速度が1m／分未満の場合は、生産性、成型性が低下し、引取速度が200m／分を超える場合は、冷却時間が短くなる、膜にかかるテンションが大きくなることによって膜の断裂が起き易くなる。

粗大構造層を形成させる好ましい方法は、熱可塑性樹脂と可塑剤を含む組成物を押出し口から平膜状もしくは中空糸状の膜に押出して形成された未硬化の膜の一方の表面を、熱可塑性樹脂に対して部分的な溶解性を持つ不揮発性液体に接触させる方法である。この場合、接触液体の膜内部への拡散と熱可塑性樹脂の部分的な溶解によって粗大構造層が形成される。ここで言う熱可塑性樹脂に対して部分的な溶解性を持つ液体とは、50wt％の濃度で熱可塑性樹脂と混合した際に100℃以上の温度で初めて均一溶液を形成しうる液体であって、100℃以上

250℃以下の温度で均一溶液を形成しうる液体が好ましく、120℃以上200℃以下の温度で均一溶液を形成しうる液体が更に好ましい。100℃未満の温度で均一溶解する液体を接触液体として使用した場合は、熱可塑性樹脂と可塑剤を含む組成物溶液の冷却固化を妨げるために成型性が低下したり、粗大構造層が必要以上に厚くなったり、あるいは孔径が大きくなり過ぎる等の不都合が発生する場合がある。250℃未満の温度で均一溶液を形成できない液体の場合は、熱可塑性樹脂に対する溶解性が低いために十分な厚みの粗大構造層を形成させることが難しい。また、ここで言う不揮発性の液体とは、101325Paにおける沸点が250℃を超える液体である。

【0037】

例えば、熱可塑性樹脂としてポリフッ化ビニリデン樹脂を選択した場合には、エステル鎖の炭素鎖長が7以下のフタル酸エステル類、アジピン酸エステル類、セバシン酸エステル類、エステル鎖の炭素鎖長が8以下のリン酸エステル類、クエン酸エステル類等が好適に使用でき、特にフタル酸ジヘプチル、フタル酸ジブチル、フタル酸ジエチル、フタル酸ジメチル、アジピン酸ジブチル、セバシン酸ジブチル、リン酸トリ(2-エチルヘキシル)、リン酸トリブチル、アセチルクエン酸トリブチル等が好適に使用できる。

但し、例外的にエステル鎖にフェニル基、クレジル基、シクロヘキシル基等の環状構造を有する可塑剤、即ちフタル酸ジシクロヘキシル(DCHP)、フタル酸ジアミル(DAP)、リン酸トリフェニル(TPP)、リン酸ジフェニルクレジル(CDP)、リン酸トリクレジル(TCP)等は粗大構造層を形成させる能力が小さく好ましくない。

また、粗大構造層を導入させるために使用される接触液体の温度は100℃以上、好ましくは120℃以上、熱可塑性樹脂と可塑剤の均一溶液の温度以下、更に好ましくは130℃以上、熱可塑性樹脂と可塑剤の均一溶液の温度-10℃以下である。該接触液体の温度が100℃未満である場合は、熱可塑性樹脂に対する溶解性が低いために十分な厚みの粗大構造層を形成することが難しくなる傾向にある。熱可塑性樹脂と可塑剤の均一溶液の温度を超える場合には、成型性が低下する。

【0038】

微多孔膜の片面のみに粗大構造層を導入する場合、緻密構造層側に相当する他方の表面の冷却方法は従来の方法に従うことが出来る。即ち、熱伝導体に接触させて冷却することにより行う。熱伝導体としては、金属、水、空気、あるいは可塑剤自身が使用できる。具体的には、熱可塑性樹脂と可塑剤を含む均一溶液をTダイ等を介してシート状に押し出し、金属製のロールに接触冷却させ、かつロールと接触しない側の膜面を熱可塑性樹脂に対して部分的な溶解性を持つ不揮発性の液体に接触させることによって粗大構造層を導入する方法が可能である。また、樹脂と可塑剤の均一溶液をサーキュラーダイや環状紡口等を介して円筒状ないし中空糸状に押し出し、該円筒ないし中空糸の内側に熱可塑性樹脂に対して部分的な溶解性を持つ不揮発性の液体を通すことによって内表面側に粗大構造層を形成させ、外側を水などの冷却媒体に接触させて冷却する方法も可能である。

【0039】

微多孔膜の両面に粗大構造層を導入する場合は、熱可塑性樹脂と可塑剤を含む均一溶液をTダイやサーキュラーダイ環状紡口等を介して所定の形状に押し出し、溶液の両面に熱可塑性樹脂に対して部分的な溶解性を持つ不揮発性の液体を接触させて粗大構造層を形成させた後冷却固化させる。この際の冷却方法は従来の方法に従うことができる。熱可塑性樹脂に対して部分的な溶解性を持つ不揮発性の液体を接触させてから冷却を開始するまでの時間が長くなると、成型性が低下する、膜の強度が低下する等の不都合が発生するため、接触液体を接触させてから冷却を開始するまでの時間は30秒以下が好ましく、より好ましくは20秒以下、特に好ましくは10秒以下である。

本発明の微多孔膜の製造方法において、小孔径で均質な緻密構造層を形成させるには、冷却固化させる際の冷却速度を十分に速くすることが好ましい。冷却速度は50℃/分以上が好ましく、より好ましくは100～1×10⁵℃/分、さらに好ましくは200～2×10⁴℃/分である。具体的な方法としては金属製の冷却ロールや水に接触させる方法が好適に用いられるが、特に、水に接触させる方法が、水の蒸発によって急速な冷却が達成させえるために好ましい方法である。

【0040】

該可塑剤の実質的な部分を除去する工程 (b) においては、可塑剤を除去するために抽出溶剤を使用する。抽出溶剤は熱可塑性樹脂に対して貧溶媒であり、かつ可塑剤に対して良溶媒であり、沸点が微多孔膜の融点より低いことが好ましい。このような抽出溶剤としては、例えば、ヘキサンやシクロヘキサン等の炭化水素類、塩化メチレンや1, 1, 1-トリクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、エタノールやイソプロパノール等のアルコール類、ジエチルエーテルやテトラヒドロフラン等のエーテル類、アセトンや2-ブタノン等のケトン類、あるいは水が挙げられる。

本発明において、可塑剤を除去する第一の方法は、抽出溶剤が入った容器中に所定の大きさに切り取った微多孔膜を浸漬し十分に洗浄した後に、付着した溶剤を風乾させるかまたは熱風によって乾燥させることにより行う。この際、浸漬の操作や洗浄の操作を多数回繰り返して行うと微多孔膜中に残留する可塑剤が減少するので好ましい。また、浸漬、洗浄、乾燥の一連の操作中に微多孔膜の収縮を抑えるために、微多孔膜の端部を拘束することが好ましい。

【0041】

可塑剤を除去する第二の方法は、抽出溶剤で満たされた槽の中に連続的に微多孔膜を送り込み、可塑剤を除去するのに十分な時間をかけて槽中に浸漬し、しかる後に付着した溶剤を乾燥させることにより行う。この際、槽内部を多段分割することにより濃度差がついた各槽に順次微多孔膜を送り込む多段法や、微多孔膜の走行方向に対し逆方向から抽出溶剤を供給して濃度勾配をつけるための向流法のような公知の手段を適用すると、抽出効率が高められ好ましい。第一、第二の方法においては、何れも可塑剤を微多孔膜から実質的に除去することが重要である。実質的に除去するとは、分離膜としての性能を損なわない程度に微多孔膜中の可塑剤を除去することを指し、微多孔膜中に残存する可塑剤の量は1 wt %以下となることが好ましく、さらに好ましくは100質量ppm以下である。微多孔膜中に残存する可塑剤の量は、ガスクロマトグラフィや液クロマトグラフィ等で定量することができる。また、抽出溶剤の温度を、該溶剤の沸点未満の温度、好ましくは沸点-5℃以下の範囲内で加温すると、可塑剤と溶剤との拡散を促進

することができるので抽出効率を高められ更に好ましい。

【0042】

本発明においては、可塑剤を除去する工程の前あるいは後、あるいは両方において、微多孔膜に加熱処理を施すと、可塑剤を除去した際の微多孔膜の収縮の低減、微多孔膜の強度の向上、及び耐熱性の向上といった効果が得られる。加熱処理の方法としては、熱風中に微多孔膜を配して行う方法、熱媒中に微多孔膜を浸漬して行う方法、または加熱温調した金属製のロール等に微多孔膜を接触させて行う方法がある。加熱処理において、寸法を固定した状態で行うと、特に微細な孔の閉塞を防ぐことができるために好ましい。

加熱処理の温度は、目的や熱可塑性樹脂の融点によって変化するが、ウイルス除去用途に使用するフッ化ビニリデン膜の場合は、121～175℃が好ましく、125～170℃であることがより好ましい。121℃は一般的な高圧蒸気滅菌で用いられる温度であり、この温度以上で加熱処理を行えば高圧蒸気滅菌の際の収縮や変形を防ぐことが出来る。175℃を超えると、フッ化ビニリデンの融点に近いために、加熱処理中に膜が破断する、細孔が潰れる等の不都合が発生する可能性がある。

【0043】

物理的強度に優れた疎水性樹脂からなる微多孔膜は、高い過圧に耐えうる反面、タンパク質等の吸着、膜の汚染や目詰まり等が生じやすく、濾過速度の急激な低下を引き起こす。そのため、タンパク等の吸着による閉塞を防ぐための、膜への親水性の付与は必須である。本発明の製造方法においては、グラフト重合法によって疎水性膜の孔表面に親水性官能基を導入し、タンパク等の吸着性を低減する。

グラフト重合法とは、電離性放射線や化学反応等の手段によって高分子微多孔膜にラジカルを生成させ、そのラジカルを開始点として、該膜にモノマーをグラフト重合させる反応である。

本発明において、高分子微多孔膜にラジカルを生成させるためにはいかなる手段も採用しうるが、膜全体に均一なラジカルを生成させるためには、電離性放射線の照射が好ましい。電離性放射線の種類としては、 γ 線、電子線、 β 線、中性

子線等が利用できるが、工業規模での実施には電子線または γ 線が最も好ましい。電離性放射線はコバルト60、ストロンチウム90、およびセシウム137などの放射性同位体から、またはX線撮影装置、電子線加速器および紫外線照射装置等により得られる。

【0044】

電離性放射線の照射線量は、1 kGy以上1000 kGy以下が好ましく、より好ましくは2 kGy以上500 kGy以下、もっとも好ましくは5 kGy以上200 kGy以下である。1 kGy未満ではラジカルが均一に生成せず、1000 kGyを越えると膜強度の低下を引き起こすことがある。

グラフト重合法は一般に膜にラジカルを生成した後、ついでそれを反応性化合物と接触させる前照射法と、膜を反応性化合物と接触させた状態で膜にラジカルを生成させる同時照射法に大別される。本発明においては、いかなる方法も適用しうが、オリゴマーの生成が少ない前照射法が好ましい。

本発明においては、反応性化合物として1個のビニル基を有する親水性ビニルモノマーと、必要に応じて架橋剤を用い、ラジカルを生成した高分子微多孔膜に接触させる。該接触させる方法は気相でも液相でも行うことができるが、グラフト反応が均一にすすむ液相で接触させる方法が好ましい。グラフト反応をさらに均一に進めるために、1個のビニル基を有する親水性ビニルモノマーを、架橋剤を用いる場合は該親水性ビニルモノマーと架橋剤をあらかじめ溶媒中に溶解させてから、高分子微多孔膜と接触させることが好ましい。

【0045】

上記したように、本発明の親水性微多孔膜は、高分子微多孔膜に、1個のビニル基を有する親水性ビニルモノマーをグラフト重合し、細孔表面に親水性を付与し、タンパク質等の生理活性物質の吸着を低減させる。本発明における1個のビニル基を有する親水性ビニルモノマーとは、大気圧下で、25℃の純水に1容量%混合させた時に均一溶解する1個のビニル基を有するモノマーである。該親水性ビニルモノマーとしては、例えば、ヒドロキシプロピルアクリレート、ヒドロキシブチルアクリレート等のヒドロキシル基を有する、もしくはその前駆体となる官能基を有するビニルモノマー、ビニルピロリドン等のアミド結合を有するビ

ニルモノマー、アクリルアミド等のアミノ基を有するビニルモノマー、ポリエチレングリコールモノアクリレート等のポリエチレングリコール鎖を有するビニルモノマー、メタクリル酸トリエチルアンモニウムエチル等のアニオン交換基を有するビニルモノマー、メタクリル酸スルホプロピル等のカチオン交換基を有するビニルモノマー等が挙げられる。中でも、1個以上のヒドロキシル基、あるいはその前駆体となる官能基を有するビニルモノマーが、タンパク質溶液の透過性が最も高いため、好ましい。具体的には、ヒドロキシプロピルアクリレート、2-ヒドロキシエチルメタクリレート等のアクリル酸又はメタクリル酸と多価アルコールのエステル類、アリルアルコール等の不飽和結合を有するアルコール類、および酢酸ビニル、プロピオン酸ビニル等のエノールエステル類等が挙げられる。

【0046】

2個以上のビニル基を有するビニルモノマーは、たとえ親水性であっても共重合することにより親水性の散漫層が架橋され、タンパクの透過性を低下させる傾向があることからタンパクの透過性の点からは好ましくないが、膜同士の固着を抑制させたり、膜からの溶出を低減させる等の効果があることから架橋剤として必要に応じて使用することが可能である。

架橋剤として使用する2個以上のビニル基を有するビニルモノマーは、タンパクの透過性の観点から、親水性架橋剤であることが好ましい。親水性架橋剤とは、大気圧下で、25℃の純水に1容量%混合させた時に均一溶解する、ビニル基を2個以上有するモノマーである。

これらの架橋剤、つまり2個以上のビニル基を有するビニルモノマーを使用する場合は、1個のビニル基を有する親水性ビニルモノマーに対して10mol%以下の割合で用いて共重合させることが好ましく、より好ましくは0.01~10mol%、更に好ましくは0.01~7mol%、最も好ましくは0.01~5mol%である。10mol%を越えるとタンパクの透過性が充分ではない。

【0047】

本発明において使用する架橋剤は、数平均分子量200以上、2000以下であることが好ましく、より好ましくは数平均分子量250以上、1000以下、最も好ましくは数平均分子量300以上、600以下である。架橋剤の数平均分

子量が200以上、2000以下であることがタンパク質溶液の濾過速度の点から好ましい。

本発明で用いられる架橋剤、つまり2個以上のビニル基を有するビニルモノマーの具体例としては、例えば、エチレングリコールジメタクリレート、ポリエチレングリコールジメタクリレート、エチレングリコールジアクリレート、ポリエチレングリコールジアクリレート等が挙げられ、それ以外の2個以上のビニル基を有するビニルモノマーとしては、ジビニルベンゼン誘導体、トリメチロールプロパントリメタクリレートのような3個の反応性基を有する架橋剤も用いることが出来る。これらの架橋剤は2種類以上の混合物も用いることが出来るが、親水性であることが好ましい。特にポリエチレングリコールジアクリレートがタンパク透過性の点から好ましい。

【0048】

1個のビニル基を有する親水性ビニルモノマー、および必要に応じて用いる架橋剤を溶解する溶媒としては、均一溶解できるものであれば特に限定されない。このような溶媒として、例えば、エタノールやイソプロパノール、t-ブチルアルコール等のアルコール類、ジエチルエーテルやテトラヒドロフラン等のエーテル類、アセトンや2-ブタノン等のケトン類、水、あるいはそれらの混合物等が挙げられる。

1個のビニル基を有する親水性ビニルモノマー、および必要に応じて用いる架橋剤を溶解させる際の濃度は、3容量%から30容量%までが好ましく、より好ましくは3容量%から20容量%、最も好ましくは3容量%から15容量%である。3容量%以上の濃度であれば十分な親水性が得られ好ましい。30容量%を越えると親水化層によって孔が埋まる場合があり、透過性能が低下する傾向があり好ましくない。

グラフト重合時に用いる、1個のビニル基を有する親水性ビニルモノマー、および必要に応じて用いる架橋剤を溶媒に溶解させた反応液の量は、高分子微多孔膜1gに対して $1 \times 10^{-5} \text{m}^3 \sim 1 \times 10^{-3} \text{m}^3$ が好ましい。反応液の量が $1 \times 10^{-5} \text{m}^3 \sim 1 \times 10^{-3} \text{m}^3$ であれば均一性が充分な膜が得られる。

グラフト重合時の反応温度は、一般的に20℃～80℃で行われるが、特に限定

されるものではない。

【0049】

本発明は、疎水性微多孔膜に最適な親水化層を導入し、高いタンパク透過性を実現する。そのために、疎水性微多孔膜にグラフトされるグラフト率は、好ましくは3%以上、50%以下、さらに好ましくは4%以上、40%以下、最も好ましくは6%以上、30%以下である。グラフト率が3%未満であると膜の親水性が不足し、タンパク質の吸着に伴うろ過速度の急激な低下を引き起こす。50%を越えると、比較的小さな孔が親水化層によって埋まってしまい、充分なる過速度が得られない。ここで言うグラフト率とは、以下の式で定義される値である。

グラフト率 (%) = $100 \times \{ (\text{グラフト後の膜質量} - \text{グラフト前の膜質量}) / \text{グラフト前の膜質量} \}$

本発明の親水性微多孔膜を構成する組成物には、さらに目的に応じて、酸化防止剤、結晶核剤、帯電防止剤、難燃剤、滑剤、紫外線吸収剤等の添加剤を混合しても差し支えない。

本発明の耐熱性を有する親水性微多孔膜は、ウイルスや細菌等の除去、濃縮、または培地等に利用できる医用分離膜、薬液や処理水等から微粒子を除去する産業プロセス用フィルター、油水分離や液ガス分離用の分離膜、上下水の浄化を目的とする分離膜、リチウムイオン電池等のセパレーター、及びポリマー電池用の固体電解質支持体等の広範囲な用途に利用できるものである。

【0050】

【実施例】

以下、実施例により本発明を詳細に説明する。実施例において示される試験方法は次の通りである。

(1) 中空糸の外径、内径、膜厚

中空糸形状の微多孔膜の外径、内径は、該膜の垂直切断面を実体顕微鏡（モリテックス（株）製 SCOPEMAN503）を使用して210倍の倍率で撮影することで求めた。膜厚は中空糸の外直径と内直径との差の1/2として計算した。

(2) 空孔率

微多孔膜の体積と質量を測定し、得られた結果から次式を用いて気孔率を計算した。

$$\text{空孔率 (\%)} = (1 - \text{質量} \div (\text{樹脂の密度} \times \text{体積})) \times 100$$

【0051】

(3) 透水量

定圧デッドエンド濾過による温度25℃の純水の透過量を測定し、膜面積、濾過圧力(0.1MPa)、及び濾過時間より、次式の通りに計算して透水量とした。

$$\text{透水量 (m}^3\text{/m}^2\text{/秒/Pa)} = \text{透過量} \div (\text{膜面積} \times \text{差圧} \times \text{濾過時間})$$

(4) 最大孔径

ASTM F316-86に準拠したバブルポイント法より求まるバブルポイント(Pa)を最大孔径(nm)として換算した。膜を浸漬する試験液として表面張力が12mN/mの炭化フッ素液体(住友スリーエム社製 パーフルオロカーボンクーラントFX-3250 商品名)を用いた。

(5) 微多孔膜の構造観察

適当な大きさに切り取った微多孔膜を導電性両面テープにより試料台に固定し、金コーティングを施して検鏡用試料とした。高分解能走査型電子顕微鏡装置(HRSEM)(日立製作所(株)製 S-900)を用い、加速電圧5.0kV、及び所定倍率で微多孔膜の表面及び断面の構造観察を行った。

【0052】

(6) 開孔率、平均開孔率

開孔率は、微多孔膜の断面構造の観察結果を厚み方向に厚み1μm毎に分割し、画像処理解析によって各分割領域において空隙が占める面積分率として求めた。このときの電子顕微鏡撮影は倍率15000倍で行った。平均開孔率は膜厚全体について測定した開孔率の平均値である。

(7) 粗大構造層の厚み。緻密構造層の膜厚全体に占める割合

上記の開孔率の測定において、各分割領域が本文に定義する緻密構造層及び粗大構造層の定義に合致するかを判定した。即ち、粗大構造層は、膜表面に隣接して存在し、厚み方向に測定した開孔率が膜厚全体における開孔率の平均値より2

%以上大きい連続した領域であり、緻密構造層は、粗大構造部分以外の領域において、厚み方向に測定した開孔率が粗大構造層を除いた領域の開孔率の平均値に対して±2%未満の範囲内にある領域である。緻密構造部分の膜厚全体に占める割合は、合致する分割領域の厚みの和を全体の膜厚で割った値である。

【0053】

(8) 粗大構造層側表面の平均孔径

粗大構造層側表面の構造観察結果から、画像処理解析によって、表面に存在する孔の数と面積を計測し、孔を真円と仮定して孔1個当りの平均面積から円相当径を求めた。この円相当径を粗大構造層側表面の平均孔径とした。このときの電子顕微鏡（日立製作所（株）製 S-900）撮影は倍率6000倍で行った。

(9) ウシ免疫グロブリンの吸着量

ウシ免疫グロブリンは、Life Technology社のウシ免疫グロブリン溶液を、日本薬局方の生理食塩液（大塚製薬（株）製）で希釈して0.01wt%とし、濾過原液として用いた。該濾過原液を濾過圧力0.3MPa、濾過温度25℃の条件で定圧デッドエンド濾過を行い、濾過開始から50リットル/m²の濾液を分取した。濾過原液および濾液の、波長280nmの吸光度を測定し、次式からウシ免疫グロブリンの吸着量を算出した。

ウシ免疫グロブリン吸着量 (mg/g) = (濾過原液吸光度 - 濾液吸光度) / 濾過原液吸光度 × 0.005 / 膜質量

【0054】

(10) 3wt%ウシ免疫グロブリン溶液の濾過試験

ウシ免疫グロブリンは、Life Technology社のウシ免疫グロブリン溶液を、日本薬局方の生理食塩液（大塚製薬（株）製）で希釈して3wt%とし、さらに濾過膜（旭化成（株）製、PLANOVA35N）で前濾過して夾雑物を除いたものを濾過原液として用いた。該濾過原液中のウシ免疫グロブリンの分子量分布を液体クロマトグラフィー（東ソー社製 CCP&8020シリーズ、アマシャムバイオサイエンス社製 Superdex 200 HR10/30）を用いて測定した結果、2量体以上の多量体の占める割合は20wt%以下であった。該濾過原液を濾過圧力0.3MPa、濾過温度25℃の条件で定圧

デッドエンド濾過を行い、濾過開始時から5分間、濾過開始時から55～60分の透過速度（リットル/m²/h）を測定した。

【0055】

【製造例1】

ポリフッ化ビニリデン樹脂（SOLVAY社製、SOFEF1012、結晶融点173℃）47wt%、フタル酸ジシクロヘキシル（大阪有機化学工業（株）製 工業品）53wt%からなる組成物をヘンシェルミキサーを用いて70℃で攪拌混合した後、冷却して粉体状としたものをホッパーより投入し、二軸押出機（東洋精機（株）製 ラボプラストミル MODEL 50C 150）を用いて210℃で熔融混合し均一溶解した。続いて、中空内部に温度が130℃のフタル酸ジブチル（三建化工（株）製）を8ml/分の速度で流しつつ、内直径0.8mm、外直径1.2mmの環状オリフィスからなる紡口より吐出速度17m/分で中空糸状に押し出し、40℃に温調された水浴中で冷却固化させて、60m/分の速度でカセに巻き取った。その後、99%メタノール変性エタノール（今津薬品工業（株）製 工業品）でフタル酸ジシクロヘキシル及びフタル酸ジブチルを抽出除去し、付着したエタノールを水で置換した後、水中に浸漬した状態で高圧蒸気滅菌装置（平山製作所（株）製 HV-85）を用いて125℃の熱処理を1時間施した。熱処理時、収縮を防ぐために膜を定長状態に固定した。その後、オープン中で110℃の温度で乾燥することにより中空糸状の微多孔膜を得た。得られた微多孔膜の最大孔径は32nmであり、膜の断面構造を走査型電子顕微鏡を用いて観察した結果、内表面側に隣接して形成された粗大構造層の厚みは12μmであり、膜厚全体に占める緻密構造層の割合は82%であった。

【0056】

【製造例2】

ポリフッ化ビニリデン樹脂（SOLVAY社製、SOFEF1012、結晶融点173℃）37wt%、フタル酸ジシクロヘキシル（大阪有機化学工業（株）製 工業品）63wt%からなる組成物を用いた以外は製造例1に従って中空糸状の微多孔膜を得た。得られた微多孔膜の最大孔径は51nmであり、膜の断面構造を走査型電子顕微鏡を用いて観察した結果、内表面側に隣接して形成された

粗大構造層の厚みは $14\ \mu\text{m}$ であり、膜厚全体に占める緻密構造層の割合は 80%であった。

【0057】

【製造例3】

ポリフッ化ビニリデン樹脂 (SOLVAY社製、SOFEF1012、結晶融点 173°C) 44wt%、フタル酸ジシクロヘキシル (大阪有機化学工業 (株) 製 工業品) 56wt% からなる組成物をヘンシェルミキサーを用いて 70°C で攪拌混合した後、冷却して粉体状としたものをホッパーより投入し、二軸押出機 (東洋精機 (株) 製 ラボプラストミル MODEL 50C 150) を用いて 210°C で熔融混合し均一溶解した。続いて、中空内部に温度が 130°C のリン酸ジフェニルクレジル (大八化学 (株) 製 工業品) を $7\text{ml}/\text{分}$ の速度で流しつつ、内直径 0.8mm 、外直径 1.2mm の環状オリフィスからなる紡口より吐出速度 $5.5\text{m}/\text{分}$ で中空糸状に押し出し、 40°C に温調された水浴中で冷却固化させて、 $60\text{m}/\text{分}$ の速度でカセに巻き取った。それ以外は製造例1に従って中空糸状の微多孔膜を得た。得られた微多孔膜の最大孔径は 38nm であり、膜の断面構造を観察した結果、内表面側に隣接して形成された粗大構造層の厚みは $3\ \mu\text{m}$ であり、膜厚全体に占める緻密構造層の割合は 90%であった。

【0058】

【実施例1】

製造例1で得られた微多孔膜に対し、グラフト法による親水化処理を行った。反応液は、ヒドロキシプロピルアクリレート を 8 容量% となるように、3-ブタノールの 25 容量% 水溶液に溶解させ、 40°C に保持した状態で、窒素バブリングを 20 分間行ったものを用いた。まず、窒素雰囲気下において、該微多孔膜をドライアイスで -60°C に冷却しながら、 Co60 を線源として γ 線を、 100kGy 照射した。照射後の膜は、 13.4Pa 以下の減圧下に 15 分間静置した後、上記反応液と該膜を 40°C で接触させ、1 時間静置した。その後、膜をエタノールで洗浄し、 60°C 真空乾燥を 4 時間行い、親水化微多孔膜を得た。得られた膜のグラフト率を測定したところ、12%であった。得られた膜は水に接触させたときに自発的に細孔内に水が浸透することを確認した。この膜について 3w

t %ウシ免疫グロブリン溶液の濾過試験を行った結果、表1に示すように高い濾過速度を示し、膜の閉塞が少ないことがわかった。

【0059】

【実施例2】

製造例2で得られた微多孔膜に対し、実施例1と同様の親水化処理を行った。得られた膜のグラフト率を測定したところ、11%であった。得られた膜は水に接触させたときに自発的に細孔内に水が浸透することを確認した。この膜について3%ウシ免疫グロブリン溶液の濾過試験を行った結果、表1に示すように高い濾過速度を示し、膜の閉塞が少ないことがわかった。

【0060】

【実施例3】

製造例3で得られた微多孔膜に対し、実施例1と同様の親水化処理を行った。得られた膜のグラフト率を測定したところ、10%であった。得られた膜は水に接触させたときに自発的に細孔内に水が浸透することを確認した。この膜について3%ウシ免疫グロブリン溶液の濾過試験を行った結果、表1に示すように高い濾過速度を示し、膜の閉塞が少ないことがわかった。

【0061】

【実施例4】

製造例1で得られた微多孔膜に対し、反応液としてヒドロキシプロピルアクリレート(7.52容量%)、ポリエチレングリコールジアクリレート(アルドリッチ社製、平均分子量258)を0.15容量%(ヒドロキシプロピルアクリレートに対して1mol%)、ポリエチレングリコールジアクリレート(アルドリッチ社製、平均分子量575)を0.33容量%(ヒドロキシプロピルアクリレートに対して1mol%)となるように、3-ブタノールの25容量%水溶液に溶解させたものを用いた以外、実施例1と同様に親水化処理を行った。得られた膜のグラフト率を測定したところ、10%であった。得られた膜は水に接触させたときに自発的に細孔内に水が浸透することを確認した。この膜について3%ウシ免疫グロブリン溶液の濾過試験を行った結果、表1に示すように高い濾過速度を示し、微量の架橋剤を混入させた反応液で親水化反応を行っても、十分な粗大構

造によって高い濾過速度を発現したと考えられる。

【0062】

【実施例 5】

製造例 1 で得られた微多孔膜に対し、反応液として 4-ヒドロキシブチルアクリレート（東京化成工業（株）製）を 8 容量%となるように、3-ブタノールの 25 容量%水溶液に溶解させたものを用いた以外、実施例 1 と同様の親水化処理を行った。得られた膜のグラフト率を測定したところ、24%であった。得られた膜は水に接触させたときに自発的に細孔内に水が浸透することを確認した。この膜について 3%ウシ免疫グロブリン溶液の濾過試験を行った結果、表 1 に示すように高い濾過速度を示し、膜の閉塞が少ないことがわかった。

【0063】

【比較例 1】

製造例 1 で得られた膜に対して、反応液としてヒドロキシプロピルアクリレートを 2 容量%となるように、3-ブタノールの 25 容量%水溶液に溶解させたものを用いた以外、実施例 1 と同様の親水化処理を行った。得られた膜のグラフト率を測定したところ、2%であった。得られた膜を水に接触させても自発的に細孔内に水が浸透しないことを確認した。この膜について 3%ウシ免疫グロブリン溶液の濾過試験を行った結果、表 2 に示すとおり濾過速度の経時的な低下が激しいことがわかる。これは、グラフト率が不十分であり、ウシ免疫グロブリンが孔表面に吸着し、孔を閉塞させたためと考えられる。

【0064】

【比較例 2】

製造例 1 で得られた膜に対して、反応液としてヒドロキシプロピルアクリレートを 1.23 容量%、ポリエチレングリコールジアクリレート（アルドリッチ社製、平均分子量 258）を 0.61 容量%（ヒドロキシプロピルアクリレートに対して 25 mol%）、ポリエチレングリコールジアクリレート（アルドリッチ社製、平均分子量 575）を 1.36 容量%（ヒドロキシプロピルアクリレートに対して 25 mol%）となるように、3-ブタノールの 25 容量%水溶液に溶解させたものを用いた以外、実施例 1 と同様の親水化処理を行った。得られた膜

のグラフト率を測定したところ、8%であった。得られた膜は水に接触させたときに自発的に細孔内に水が浸透することを確認した。この膜について3%ウシ免疫グロブリン溶液の濾過試験を行った結果、表2に示すとおり濾過速度の経時的な低下が激しいことがわかる。これは、多量の架橋剤を含む反応液を用いて親水化したため、膜に十分な粗大構造層が存在しても、グロブリンの吸着により濾過速度を低下させたためであると考えられる。

【0065】

【表1】

項 目	実施例1	実施例2	実施例3	実施例4	実施例5
微多孔膜の形態	中空糸	中空糸	中空糸	中空糸	中空糸
内径 [μm]	326	331	301	326	326
膜厚 [μm]	72	70	30	72	72
粗大構造層の厚み [μm]	12	14	3	12	12
緻密構造層の比率 [%]	82	80	90	82	82
グラフト率 [%]	12	11	10	10	24
最大孔径 [nm]	32	51	38	32	32
透水量 [$\text{m}^3/\text{m}^2/\text{秒}/\text{Pa}$]	$7.4\text{E}-11$	$2.3\text{E}-10$	$3.8\text{E}-10$	$7.7\text{E}-10$	$9.0\text{E}-11$
グロブリン吸着量 [mg/g]	0	0	0	0	0
グロブリン透過速度 A [$\text{L}/\text{m}^2/\text{h}$]	56	172	86	48	48
グロブリン透過速度 B [$\text{L}/\text{m}^2/\text{h}$]	30	151	26	21	23
B/A	0.54	0.88	0.30	0.44	0.48

【0066】

【表2】

項 目	比較例1	比較例2
微多孔膜の形態	中空糸	中空糸
内径 [μm]	326	326
膜厚 [μm]	72	72
粗大構造層の厚み [μm]	12	12
緻密構造層の比率 [%]	82	82
グラフト率 [%]	2	8
最大孔径 [nm]	32	32
透水量 [$\text{m}^3/\text{m}^2/\text{秒}/\text{Pa}$]	$2.5\text{E}-10$	$9.1\text{E}-11$
グロブリン吸着量 [mg/g]	12	0
グロブリン透過速度 A [$\text{L}/\text{m}^2/\text{h}$]	11	54
グロブリン透過速度 B [$\text{L}/\text{m}^2/\text{h}$]	1	8
B/A	0.09	0.15

【0067】

【発明の効果】

本発明の親水性微多孔膜によれば、ウイルス混入の危険性のある医薬品あるい

はその原料の生理活性物質溶液の濾過において、ウイルスの除去性能と生理活性物質の透過性能を実用的なレベルで両立しうる分離膜を提供できる。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 生理活性物質溶液からウイルス等を有効に除去する十分な阻止性を持ち、且つ、水濡れ性、タンパク質非吸着性、耐汚染性等に優れた親水性微多孔膜を提供すること。

【解決手段】 熱可塑性樹脂からなる微多孔膜を親水化处理してなる最大孔径 10～100 nm の親水性微多孔膜において、単量体の占める割合が 80 wt % 以上である 3 wt % ウシ免疫グロブリンを 0.3 MPa で定圧濾過した時の、濾過開始時から 5 分間の平均透過速度が下記式 (1) を満たし、かつ、濾過開始後 5 分経過時から 5 分間の平均濾過速度が下記式 (2) を満たす親水性微多孔膜。

$$\text{グロブリン透過速度 } A > 0.0015 \times \text{最大孔径}^{2.75} \quad (1)$$

$$\text{グロブリン透過速度 } B / \text{グロブリン透過速度 } A > 0.2 \quad (2)$$

【選択図】 選択図なし。

【書類名】	出願人名義変更届（一般承継）
【提出日】	平成15年10月 1日
【あて先】	特許庁長官 殿
【事件の表示】	
【出願番号】	特願2002-304766
【承継人】	
【識別番号】	303046299
【氏名又は名称】	旭化成ファーマ株式会社
【代表者】	中岡 靖晶
【提出物件の目録】	
【物件名】	商業登記簿謄本 1
【援用の表示】	平成 0 4 年特許願第 1 5 4 5 9 4 号
【物件名】	承継証明書 1
【援用の表示】	平成 0 4 年特許願第 1 5 4 5 9 4 号

特願 2002-304766

出願人履歴情報

識別番号

[000000033]

1. 変更年月日

2001年 1月 4日

[変更理由]

名称変更

住 所

大阪府大阪市北区堂島浜1丁目2番6号

氏 名

旭化成株式会社

特願 2002-304766

出願人履歴情報

識別番号

[303046299]

1. 変更年月日

2003年 8月20日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都千代田区神田美土代町9番地1

氏 名

旭化成ファーマ株式会社